FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

N° 15

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Janine MORQUIN
née le 2 Janvier 1932 à PERIGUEUX (Dordogne)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN DEFICIT EN BÊTA $_{2A}$ GLOBULINE

Président : Mr. JULIEN-MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^{e}

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Janine MORQUIN
née le 2 Janvier 1932 à PERIGUEUX (Dordogne)
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN DEFICIT EN BÉTA$_{2A}$ GLOBULINE

Président : Mr. JULIEN-MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^{e}

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

18-1-60

18-1-60

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . . **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Profr à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Profr à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Profr à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribolsière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Laribolsière)	SÉZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
— — (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Cancérologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), pr. s. ch.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. pér. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)

	MM.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.,), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions emises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

A ma Mère,

A ma famille,

A mes amis,

A mes collègues internes et externes.

A Monsieur le Professeur Julien Marie

Professeur de Pédiatrie sociale
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Lévèque

Assistant des Hôpitaux

qui nous guida de ses précieux
conseils.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Bordeaux

A mes Maîtres d'Hôpital et de Faculté à Paris

Maîtres d'externat

- Monsieur le Professeur BROCQ - Chirurgie - Hôtel-Dieu
- Monsieur le Professeur GAULTHIER - Consultation de Médecine - Hôtel-Dieu
- Monsieur le Professeur LANTUEJOUL - Maternité - Tarnier
- Monsieur le Docteur DEBRAY - Service de Prématurés - Tarnier

PEDIATRIE :

- Monsieur le Docteur CLEMENT - Consultation - Hôpital Trousseau
- Monsieur le Professeur AUSSANNAIRE - Hôpital de Bicêtre
- Monsieur le Professeur LAPLANE - Hôpital Trousseau - (un an)
- Monsieur le Professeur JULIEN MARIE - Hôpital des Enfants Malades
- Monsieur le Professeur LELONG - Hôpital Saint Vincent de Paul
- Monsieur le Professeur Ombredanne - ORL infantile - Hôpital des Enfants Malades.

Aux infirmières des Hôpitaux qui nous aidèrent souvent dans notre travail d'externe.

I N T R O D U C T I O N

Nous nous proposons, dans le présent travail, de rapporter l'observation de trois enfants suivis dans le Service du Professeur Julien-Marie pour des troubles en apparence assez banaux et rencontrés fréquemment en pratique pédiatrique : infections des voies respiratoires supérieures, crises de diarrhée, poussées de fièvre inexpliquée.

La répétition des troubles retint cependant notre attention et nous fit suspecter un déficit immunitaire. Certaines anomalies du diagramme protidique furent alors trouvées : diminution très modérée des γ globulines, diminution importante de la β_{2A} glob., β_{2M} normale ou diminuée. Ces anomalies ne sont pas celles des grandes "paralysies immunitaires", type a γ globulinémie et semblent pouvoir donner quelque unité aux troubles constatés.

D'autre part, cette étude aura été pour nous l'occasion de nous intéresser à diverses affections en rapport avec une perturbation de l'équilibre protidique. De même nous aurons été amenée à entrevoir certains problèmes d'immunologie. Nous avons pensé qu'il serait intéressant de les évoquer au cours de cette étude.

Nous nous proposons de suivre le plan suivant :

1ère partie : Nos observations personnelles et celles de la littérature qui s'en rapprochent.

2ème partie : Notions d'ordre général concernant :

- l'immunité
- les anticorps
- les immunoglobulines.

3ème partie : Discussion - Conclusion

PREMIERE PARTIE

Chapitre I : Observations personnelles

Observation N° 1

Catherine S... née le 2-4-56 est hospitalisée pour la première fois à l'âge de 2 ans pour une diarrhée très abondante.

Antécédents familiaux : R.A.S. parents en bonne santé.
Ni frère ni soeur.

Antécédents personnels :

- A l'âge de 20 mois, lors d'une "poussée dentaire", diarrhée hyperfébrile. Durée des troubles ? Traitement pratiqué ? Inconnus.
- Vaccins : AV - DT Coq. - Polio
- Cuti négative
- Aucune maladie infectieuse infantile (jusqu'à ce jour).

Histoire

1 - Premier séjour en Juin 58 : diarrhée très importante - T° à 40°. petite crise convulsive.
Ex. complémentaires : coproculture : diplocoques lancéolés Gram + (60 %)
. N.F. ⟶ 7.600 blancs - PN : 71 - L : 18 - M : 11

Bon effet de la Soframycine.
L'enfant sort au bout de 7 jours avec le diagnostic "d'Entérite aiguë".

2 - Six mois plus tard (Déc. 58 - âge : 2 ans 8 mois), nouvel épisode diarrhéique, accompagné cette fois de vomissements, et entrainant en quelques heures un état de déshydratation aiguë. L'enfant est hospitalisée d'urgence : à l'arrivée, elle est comateuse, en état de collapsus, cyanosée, T° à 40°. Un traitement intensif permet de redresser la situation : réhydratation, oxygène, polymyxine.
Passé l'épisode aigü, l'examen ne révèle rien de particulier, en particulier : foie normal, rate non perçue. Quelques petits ganglions .
Des examens plus poussés sont alors pratiqués car l'on ne manque pas d'être intrigué par la répétition de ces accidents digestifs, leur sévérité, le fait qu'ils surviennent à un âge où leur fréquence diminue habituellement.
Examens complémentaires :

- coproculture : "nombreux poly très altérés - pas de germe pathogène à l'examen direct et à la culture sur milieux spéciaux".

- NF 8.000 Blancs - PN : 76 - L : 12 - M : 12
- LCR - Hémoculture : R.A.S.
- Rx du tube digestif : "aspect d'iléo-lymphite de la dernière anse anse grêle".

Enquête immunologique :

- protides - 65 g.
- E γ / papier (1) (Janvier 59) : γ glob. diminuées
- i E γ (2) (Institut Pasteur : Mr Seligmann) :
  "On note une légère diminution des γ glob., mais une importante diminution de la β_{2A} glob. dont la ligne de précipitation est à peine visible pour les proportions antigène-anticorps habituelles".

Conclusion : il ne s'agit pas d'une a γ globulinémie. La diminution de la β_{2A} glob. est très importante pour un enfant de 2 ans 1/2.

Evolution : pendant son séjour l'enfant fait une otite purulente à pneumocoques.

Elle sort au bout de 15 jours en bon état. Le diagnostic posé est celui d'une diarrhée infectieuse, et devant les résultats de l'iE , on pense qu'il y a un trouble des processus immunitaires. Une prophylaxie par les γ glob. est instituée : une ampoule de 300 mg tous les mois.

3 - Pendant 18 mois, pas d'incident sérieux. Absence de troubles digestifs.
Cependant, nombreuses rhinopharyngites, et, de temps en temps, "poussées de fièvre" inexpliquées.
Les antibiotiques ont peu d'action sur ces troubles, si bien que le Médecin de famille leur associe une injection supplémentaire de γ glob. : le résultat en est spectaculaire : en 24 h., la fièvre tombe, l'infection rhino-pharyngée s'atténue, et l'enfant qui est asthénique, plus ou moins abattue lors de ces épisodes, reprend bonne mine, redevient vive et enjouée! De plus, la mère remarque que ces incidents surviennent dans la 2ème quinzaine suivant l'injection de γ glob. Le rythme des injections est rapproché (tous les 15 jours). Les incidents se font plus rares.

Autres examens :

- crase sanguine (Janv. 60) TC : 14' - TS : 8'30'' - Quick : 78 %
  Consommation de prothrombine : 70 % - T.T. héparine : témoin 1'30" Sujet 1'45" - (autres tests normaux) - (On sait que l'hémostase est souvent perturbée dans les a γ globulinémies).
- isoagglutinines (gr0) : taux Normal
- Anticorps après vaccination DT - taux faible mais assurant une protection.
- Quatre iE γ (Mai 59 $\longrightarrow$ Mars 60) donnent des résultats analogues à la première.

(1) Electrophorèse sur papier

(2) immunoélectrophorèse

- diminution modérée des γ glob.
- diminution importante de la β_{2A} glob.
- β_{2M} normale ou diminuée

(voir tableau I et photos N° 2 et 3)

4 - En Avril 60 (4 ans) , l'enfant allant très bien et ayant passé un hiver satisfaisant, les γ glob. sont arrêtées par la famille. Un mois après se développe à bas bruit, sans pyrexie élevée, une otite gauche qui nécessite la paracenthèse. Il s'écoule du pus en abondance. Le drainage est satisfaisant. L'enfant reçoit AB et une injection de γ globuline.

Malgré ce traitement, toujours sans grand fracas, se constitue dans la quinzaine suivante une mastoïdite : intervention en Juin 60. Suites opératoires favorables - (soignée en ville).

L'enfant est perdue de vue, passe un été sans histoire (pas de prophylaxie) ; mais en Octobre, à l'occasion d'une otalgie modérée, la mère remarque un bombement au niveau de la cicatrice dont la peau est rouge enflammée. L'ORL préfère ne pas réintervenir. Il fait une para qui ramène du pus. Tout rentre dans l'ordre par un Tt AB intensif associé à des γ glob. (l'adénoïdectomie n'est pas nécessaire). Depuis cet accident tout récent, la prophylaxie par les γ glob. est reprise, et les injections faites régulièrement tous les 15 jours.

Conclusion :

- infections intestinales sévères
- Rhinopharyngites
- "poussées de fièvre"
- Deux otites dont une compliquée de mastoïdite.

chez une enfant présentant un déficit modéré en γ glob. avec β_{2A} glob. fortement diminuée, β_{2M} normale ou faiblement abaissée.
Bon effet prophylactique et curatif des γ glob.

Observation N° 2

Bruno J... né le 24-5-58 est admis à l'hôpital des Enfants Malades en Février 60 "pour examens", car il présente chaque hiver de multiples rhinopharyngites compliquées d'otites.

Antécédents familiaux :

- Père, Mère : R.A.S.
- 4 frères et soeurs bien portants

une soeur est décédée à l'âge de 29 mois dans des conditions assez mystérieuses, au cours d'un syndrome toxique survenu 8 jours après une otite purulente.

Antécédents personnels :

- varicelle - Cuti négative
- Vaccins : AV - DT Coq. Polio en cours

Histoire :

1 - A l'âge de 9 mois (fev. 59) otites successives ⟶ 3 paracenthèses

Ablation des végétations en mars 59.

L'hiver suivant (Janv 60) reprise des otites : 8 paracenthèses.

2 - Apparition, récemment - (été 1960) d'une infection cutanée trainante rebelle aux traitements locaux étiquetée par le dermatologue : "Prurigo infecté".

Ex. somatique : état trophique satisfaisant - Foie normal - Rate non perçue - petites adénopathies.

Ex. complémentaires :

- NF : 10.400 blancs - PN : 40 - PE : 5 - L : 51 - M : 2
  plasmocytes : 2
- fibrine : 1,90
- coproculture, culot, transit du grêle : normaux.
- protides - 76 g. et 73 g.

Enquête immunologique :

- E γ /papier : Fev 60 ⟶ légère diminution des γ glob.
  Juin 60 ⟶ normale.

- iE γ : Fev 60 (Dr Burtin) : "Diminution modérée des γ glob.- Diminution importante de la β_{2A} glob. β_{2M} à peu près normale"

Juin 60 (Dr Seligmann) : "Les γ glob. sont normales, voire augmentées si l'on tient compte du jeune âge de l'enfant. La β_{2M} est normale. La β_{2A} est très nettement diminuée, mais la ligne de précipitation correspondante est cependant visible même avec de faibles volumes de sérum.

Conclusion : Cette diminution de la β_{2A} glob. est pathologique pour l'âge de l'enfant, mais elle est trop peu importante pour l'on soit en droit d'envisager un déficit immunitaire par déficit en β_{2A} glob."

- agglutinines froides : 0
- anticorps antipolio (avant vaccin) : néant pour les 3 types de virus

L'enfant n'a pas reçu de traitement systématique par les γ glob. Celui-ci est envisagé si les infections rhinopharyngées se reproduisent.

Conclusion :

- Otites à répétition sans cause locale O.R.L.
- Infection cutanée trainante
- chez un enfant de 2 ans présentant à l'iE γ des γ glob. normales ou légérement diminuées avec β_{2M} normale et β_{2A} glob. très nettement diminuée.

Observation N° 3

Eric K... né le 26-9-57 est envoyé dans le service à l'âge de 2 ans 1/2 parceque, nous dit son médecin "il présente un syndrome de malnutrition avec crises de fièvre, vomissements, diarrhée ayant entrainé une hypotrophie notable".

En effet à l'âge de 2 ans 8 mois il ne pèse que 11 Kgs pour une taille de 91 cm. Il a toujours eu un poids insuffisant, il est anorectique, et son histoire est émaillée de multiples poussées diarrhéiques (une dizaine) avec parfois T° à 39° - 40° . Du coli pathogène (type 126 - B16) fut trouvé à un examen de selles fait en ville).

Antécédents familiaux : R.A.S.

Antécédents personnels : Cuti négative - n'a jamais été vacciné - R.A.S. en dehors des troubles digestifs.
L'enfant est admis dans le Service en Mai 60.

Ex. clinique : R.A.S. en dehors de l'hypotrophie

Ex. complémentaires :

- NF : 10.200 blancs - PN : 42 - PE : 1 - L : 49 - M : 8
- Culot : normal
- protides - 72 g.
- lipides - 5 g.
- ex. fonctionnel de la digestion : R.A.S.
- recherche de parasites : néant
- Rx pulmonaire : normale
- Rx digestives : normales
- Chlore des sécrétions sudorales : 26 méq °/oo

Enquête immunologique :

- E γ /papier : "diminution très notable des γ glob."
- iE γ (Dr Burtin) : "Diminution des γ glob. Diminution importante de la β_{2A} glob. - Taux normal de la β_{2M} - Augmentation de l' α_2 macrogl.

Conclusion : anomalies déficitaires dont il serait intéressant de suivre l'évolution, mais qu'il faut interpréter avec prudence étant donné l'âge de l'enfant "

Une affection organique est éliminée, et l'hypothèse d'un déficit immunitaire est retenue ; mais les selles de l'enfant ayant été normales durant son séjour à l'hôpital, un traitement prophylactique par les glob. n'est pas essayé.

Conclusion :

- Crises de diarrhée fébrile à répétition
- Hypotrophie
- Chez un enfant de 2 ans dont l'iEφ révèle une diminution des γ glob. avec β_{2A} fortement abaissée.

	Age	S. Cl.	E γ	iE γ	Divers	T^t par les γ glob.
N°1	20 mois 4ans1/2	- diarrhée fébrile - inf^n intestinale - inf^n intest. ++ (sy.toxique) - otite - Rhinopharyngites -"poussées de T°" - Otite - mastoïdite - Otite	$\downarrow$ des γ	1/ - $\downarrow$ modérée γ - $\downarrow$ importante β 2A 2/ - $\downarrow$ très importante β 2A - $\downarrow$ légère β 2M 3/ - $\downarrow \gamma$ - $\downarrow$ importante β 2A - β 2M normale 4/ - $\downarrow \gamma$ - $\downarrow$ très importante β 2A - β 2M normale 5/ - $\downarrow \gamma$ - $\downarrow$ très importante β 2A - $\downarrow$ modérée β 2M	-isoagglutinines Normales - anticorps D-T taux subnormaux - crase sanguine TS 8'30" Quick 78 % Cons^{n}Pt 70 %	Effet préventif++ Effet curatif ++
N° 2	9 mois 2 ans	- Otites ++ - Rhinopharyngites - Otites ++ - infect^n cutanée	légère $\downarrow$ des γ	1/ - $\downarrow$ modérée γ - $\downarrow$ importante β 2A - β 2M normale 2/ - γ normales - $\downarrow$ importante β 2A - β 2M normale	- Anticorps anti polio : 0 (avant vaccin) - agglutinines froides : 0	
N° 3	17 mois 2 ans1/2	crises de diarrhée fébrile ++	$\downarrow$ très notable γ	- $\downarrow \gamma$ - $\downarrow$ importante β 2A - β 2M normale - $\nearrow \alpha_2$ macrogl.		

Chapitre II

Dans le cadre du "syndrome de Manque d'anticorps, Barandun et ses collaborateurs (2) ont observé cinq cas de paralysie immunitaire avec un taux normal de γ glob. Il s'agit de deux enfants et trois adultes.

Cas I - Obs. de Mrs Gieddon et Scheidegger (14)

En 1957 les auteurs rapportent l'observation d'un garçon de 4 ans qui présente depuis sa naissance de multiples infections de la sphère ORL et des voies respiratoires. Par ailleurs, c'est un enfant débile présentant un important retard psycho-moteur (souffrance néonatale).

Histoire : en l'espace de 4 ans il ne présente pas moins de 11 pneumonies, 3 otites, de multiples angines, rhinopharyngobronchites... Il a eu la coqueluche, et souffre d'un eczéma constitutionnel.

Loin des épisodes infectieux, l'examen ne montre rien de particulier en dehors du retard mental et des signes extrapyramidaux à type de "spasticité des extrémités".

Ex. complémentaires :

- NF - medullogramme - VS - protides : normaux
- E φ /papier : petite $\downarrow$ de l'albumine - $\nearrow$ des α_1 et α_2
  taux normaux des β et γ.
- iE φ - N° 1 "Diminution modérée des γ glob. dont la ligne est dédoublée.
  Absence des β_{2A} et β_{2M} glob."

  N° 2 " γ glob. normale.
  Absence des β glob. lentes".

- Stimulations antigéniques :
  - vaccination DT Coq. : pas de réponse significative aux antigènes tétanique et coquelucheux. Production faible d'antitoxine diphtérique. La réaction de Schick reste positive.
  - vaccin TAB sous cutané puis intraveineux (!). Faible réponse à l'antigène H - aucune réponse à l'antigène O.
- Isoagglutinines(gr. O) : taux très faible qui reste tel après stimulation antigènique.

- Biopsies ganglionnaires avant et après stimulation antigénique locale : absence presque totale de plasmocytes avant l'épreuve - aucune modification histologique après stimulation.

  "Non réponse" identique au niveau de la moelle.

- Essais de sensibilisation par différents allergènes : aucune sensibilisation obtenue.
  Enfin les auteurs ont tenté une homogreffe cutanée. Le succès persiste lors de leur publication.

Evolution : Lors d'une pneumonie particulièrement sévère, la guérison n'est obtenue qu'après l'association de γ glob. au Tt. antibiotique. Par la suite, les auteurs instituent une prophylaxie par les γ glob. : 8 cc IM tous les mois. Les résultats en sont très satisfaisants. Ils obtiennent la prévention des accidents infectieux.

Conclusion : Le tableau clinique est celui d'une a γ globulinémie, mais les γ glob. sont à des taux normaux.

- Une iE φ montre une ligne de γ glob. dédoublée : altération qualitative ?
- Il y a absence de la β_{2A} et de la β_{2M}.*

Cas II - (2 - p. 302)

Il s'agit d'un garçon de 11 ans, ayant présenté, depuis l'âge de 4 mois, de multiples infections microbiennes : nombreuses otites, 4 pneumonies, plusieurs infections intestinales, un érysipèle, une méningite à pyogène, des poussées de fièvre inexpliquées.

Antécédents familiaux : les parents sont consanguins.
Un cousin de la mère a présenté des infections répétées.

Ex. clinique : mauvais étét général- certain degré de débilité - Foie - Rate - Ganglions : Nx. Pétéchies disséminées.

Ex. complémentaires :

- NF : lymphopénie modérée, thrombopénie permanente - (20.000 - 50.000) non expliquée.
- Médullogramme : plasmocytes diminués
- protides normaux
- E φ : quantité normale de γ glob.
- iE φ : ligne des γ glob. dédoublée et légérement raccourcie.
  Absence des β_{2A} et β_{M} glob.
- Absence d'isoagglutinine anti B (gr.A) avant et après stimulation antigénique.
- A S L O : 0
- vaccination DT Coq polio - T.A.B. : seul l'antigène diphtérique entraine une réponse, mais le taux d'antitoxine est très faible. La réaction de Schick reste positive.

* L'observation de l'enfant se poursuit. Nous avons appris par une autre publication qu'il avait réagi à peu près normalement à une vaccination DT Coq.

- Allergie tuberculinique après B.C.G. : néant.

Evolution : prophylaxie par les γ glob. (20 - 30 cc tous les mois). Excellents résultats.

Conclusion : Tableau d'une agammaglobulinémie mais le taux de γ glob. est normal.
Absence des β_{2A} et β_{2M} glob.

Nous ne détaillerons pas les observations des 3 autres malades âgés respectivement de 63 - 61 et 25 ans. Le début des troubles fut soit tardif, soit précoce dans la 1ère enfance.

Les signes cliniques et biologiques sont à peu près semblables à ceux des cas I et II.

Points particuliers à noter :

- le frère d'un des malades ne possède ni isoagglutinine ni ASLC
- après quelque temps d'observation; le taux des γ glob. de l'un des sérums tend à baisser et atteint des valeurs nettement inférieures à la normale.

Les auteurs ne font pas une entité de cet ensemble clinique et biologique. Il s'agit seuelemnt d'un aspect particulier que peut prendre le "syndrome de manque d'anticorps".

Observations de Messieurs Cattan et Vezin (Presse méd. 15-10-60)

Dans cette récente publication Mrs Cattan et Vezin rapportent l'observation de 3 adultes souffrant d'infections répétées mais rarement graves intéressant le tube digestif (crise de diarrhée fébrile évoluant par poussées) et les voies respiratoires supérieures (otites - angines - rhinopharyngites). Entre ces incidents surviennent parfois des poussées de fièvre inexpliquées. Chez un malade est associée une staphylococcie cutanée sévère.

Sur le plan biologique :

- VS particulièrement basse : ex : 2-7, 2-4
- NF : normales
- E γ : γ glob. normales ou légérement diminuées
- iE γ : petit déficit en β_{2A} et β_{2M} glob., isolé ou associé à une diminution modérée des γ .

Donc : Diminution modique des β_2 et γ glob.

- Les ASLO sont basses (28 - 40 - 120 U)
- La réponse de ces malades au vaccin TAB est dissociée :
  - réponse normale ou subnormale à l'antigène H
  - réponse nulle ou très faible à l'antigène O.

Evolution :

Un traitement par les γ glob. est institué (20 cc toutes les 3 semaines)
Le résultat en est spectaculaire.

Les auteurs pensent qu'il s'agit d'une "forme nouvelle de carence immunitaire", distincte des grandes hypo γ globulinémies et de la carence en β_2 glob. décrite par Gieddon et Scheidegger.

COMMENTAIRES

Le trait d'union et l'originalité de ces observations est le fait que des infections à répétition surviennent chez des sujets dont le taux de γ glob. est normal ou subnormal.

Quand la formation des anticorps a pu être étudiée, elle s'est montrée effectivement très défectueuse. Les γ glob. du commerce ont une action très satisfaisante, voire spectaculaire.

Dans tous les cas il s'agit d'infections à germes figurés, atteignant avec une certaine prédilection les muqueuses respiratoires et intestinales.

Plusieurs points méritent d'être soulignés :

1 - Le déficit en β_2 et γ glob. est particulièrement minime chez les malades de Mrs Cattan et Vezin.

2 - Chez les enfants étudiés par les auteurs suisses (cas I et II) :

- les accidents infectieux sont particulièrement sévères
- il s'agit d'enfants diminués au point de vue psychomoteur. (L'un est un véritable encéphalopathe, l'autre quelque peu débile).
- sur le plan biologique : il y a absence des β_2 glob. La ligne des est parfois dédoublée et raccourcie. *

Chez nos enfants au contraire :

- les accidents infectieux ne sont graves que dans le cas N° 1
- il s'agit d'enfants normaux au point de vue psychomoteur
- les β_2 glob. sont diminuées (β_{2A} en particulier) mais présentes

Soulignons de plus le jeune âge de nos petits malades : 0 $\longrightarrow$ 4 ans.

* Ce fait a été rencontré au cours de l'hypogamma physiologique de la 1ère année. L'on se demande s'il repose sur une différence antigénique entre les γ glob. de la mère et celles de l'enfant.

DEUXIEME PARTIE

MOYENS DE DEFENSE VIS A VIS DES INFECTIONS

Nous savons que les moyens de défense à l'égard des "Agents pathogènes", germes figurés principalement, sont schématiquement :
- d'ordre cellulaire : c'est la phagocytose opérée par les macrophages du S.R.E. et les polynucléaires circulants.
- d'ordre humoral : réactions non spécifiques d'une part, faisant intervenir des facteurs présents dans le sérum de tout sujet : complément... système propertine Haptoglobine, etc...

Réactions spécifiques d'autre part : apparition d'anticorps après pénétration de substances antigéniques. Ces deux ordres de faits sont d'ailleurs liés : on sait, par exemple, que les opsonines sont des anticorps favorisant l'action phagocytaire.

L'immunité parait avoir essentiellement comme support l'apparition et la persistance d'anticorps spécifiques dans le sérum d'un sujet. Elle est plus ou moins "solide", plus ou moins "durable" - cela est particulièrement vrai dans le cas des maladies toxigènes comme la diphtérie et le tétanos.

Dans d'autres cas par contre, il n'y a pas de parallèlisme entre état d'immunité et taux des AC sériques. Ceux ci peuvent diminuer voire disparaitre lors de la convalescence alors que le sujet reste immunisé. C'est ainsi que dans certains cas les AC apparaissent plutôt comme étant les témoins de l'infection (cas de la typhoïde).

A côté de cette immunité d'ordre humoral, on a été amené à concevoir une immunité tissulaire ; on parle d'"anticorps fixés", de "mémoire cellulaire", devant la non-réceptivité de certains tissus vis à vis des agents pathogènes qui les ont antérieurement infectés. L'immunité des maladies virales semble relever de ce mécanisme essentiellement. "Les tissus, alertés par un premier contact ont acquis l'aptitude à fixer et bloquer le même virus en le neutralisant, aussi bien in vivo qu'in vitro" (Gastinel).

Bien des maladies à virus sont immunisantes sans qu'il soit possible de déceler des anticorps circulants (herpès expérimental) ; inversement, les réactions humorales que l'on peut effectuer ne témoignent nullement d'un état réfractaire.

De même, dans le cadre des phénomènes allergiques, a-t-on pu distinguer des "Anticorps sensibilisants" tissulaires et circulants (allergie de contact, allergie humorale).

Bien des inconnues persistent, si nous nous sommes permis de rappeler ces notions, c'est afin de montrer que le mécanisme de l'état d'immunité n'est pas univoque.

Il n'en reste pas moins qu'en règle, les AC sont les meilleurs témoins de l'état d'immunité, et que, en pratique, c'est par leur intermédiaire que l'on explore l'état de réceptivité d'un sujet vis à vis de tel ou tel agent pathogène.

LES ANTICORPS

Ce sont des protéines. On sait que les moyens d'étude et de séparation de ces substances sont divers (action des solutions salines, action de l'alcool à froid - ultracentrifugation - vitesse de migration dans un champ électrique - étude de leurs propriétés antigèniques).
Ces méthodes ont permis de diviser les protéines en diverses fractions, mais, d'une méthode à l'autre, il n'y a pas une exacte correspondance. Pour ce qui est de l'E φ , parler de globuline α ou β ne signifie rien de plus que d'indiquer que la globuline en question se concentre à tel endroit au bout d'un temps donné quand on la soumet à l'action d'un champ électrique dans telles et telles conditions. (La vitesse de migration est fonction du poids moléculaire, de la forme et de la charge électrique de la molécule étudiée).

Si le fibrinogène a une fonction principale bien définie, son rôle dans la coagulation, si l'albumine a une action essentielle dans le maintien de l'équilibre osmotique, on trouve dans les globulines de nombreux composés à fonctions très diverses : des hormones, des diastases, la prothrombine, le complément, l'haptoglobine et tous les anticorps.....

Les anticorps ne peuvent être définis par leurs propriétés physico-chimiques. Seule la faculté qu'ils ont de réagir avec l'antigène correspondant permet de les différencier des autres globulines.
Ils migrent constamment dans la zone des γ glob. à l'E φ sur papier, mais on ignore si toutes les γ glob. sont douées de propriété: anticorps. (du moins les γ glob. "normales" distinctes des paraprotéines-pathologiques). Il est possible qu'à l'état physiologique il y ait des γ glob. "inertes" à côté des " γ glob. - anticorps", mais cela n'est pas prouvé.

Quel est le support de la qualité - anticorps ?
On est certain maintenant que la "morphologie" particulière de la molécule de globuline est responsable de sa propriété anticorps. Cette "confi-

guration spatiale", induite par l'antigène porte la marque de la spécificité - et "la capacité d'union antigène - anticorps semble résulter de l'apparition en surface, dans la molécule de γ globuline -anticorps, d'un motif structural s'adaptant très exactement à un motif spatial complémentaire, caractéristique du groupement déterminant et existant à la périphérie de l'antigène" (Merklen - Berthaux - 27-) *

Les forces attractives du complexe antigène - anticorps semblent être du type des forces Van der Waals (forces faibles).

Le lieu de formation des AC est encore assez vivement controversé.
Deux théories principales s'affrontent faisant intervenir l'une les lymphocytes (Harris) l'autre les plasmocytes (Fagraeus). Les expériences de Fagraeus nous semblent particulièrement intéressantes. Cet auteur a prouvé (11) que la synthèse des AC débutait dans des cellules réticulaires jeunes indifférenciées du S.R.E., qu'il appelle "cellules de transition" et non dans les lymphocytes ou les plasmocytes adultes existant lors de la stimulation antigénique. Les plasmocytes immatures dériveraient de ces cellules, le plasmocyte mûr n'étant que l'étape finale du développement de ces cellules qui ont alors dépassé le stade de leur plus intense activité.
Fagraeus n'exclut pas la possibilité que le lymphocyte représente le stade final d'un processus analogue, mais, pour lui, le rôle des cellules de la lignée lymphoïde est beaucoup moins important.

Le point de vue de cet auteur semble bien être confirmé par les données de la pathologie. Robert A. Good et coll. (15) en effet, s'est attaché à étudier les réactions de la moëlle osseuse et des ganglions après stimulation antigènique chez des malades atteints d'a γ globulinémie. Ses résultats sont particulièrement démonstratifs.

Nous les résumons dans ce tableau :

* Ainsi, une protéine est caractéristique - outre sa composition - par son "Motif antigénique", lequel peut comporter plusieurs "déterminants antigéniques" : à chacun de ceux-ci correspond un AC. Des protéines différentes pouvant avoir un ou plusieurs déterminants antigéniques semblables (réactions croisées).

	Moelle Plasmocytes pour 20.000 éléments nucléés		Ganglions image histologique	
	Avant	Après stim.^{n}	Avant	Après stim.^{n}
Sujets normaux	104	530	Lignée lymphocytaire ++	+++
	47	269		
	72	312	Plasmocytes +	+++
	94	515		
Sujets a γ glob.	1	0	Lignée lymphocytaire $\pm$	++
	0	0		
	0	2	Plasmocytes 0	0
	5	7		

Cela démontre avec évidence que chez les sujets atteints d'agammaglobulinémie (primitive), parallèlement à l'insuffisance de production des AC, il y a "paralysie" du système lympho-plasmocytaire qui ne réagit pas comme normalement aux stimulations antigéniques. Tout porte à croire qu'il y a relation de cause à effet entre ces deux phénomènes.
De plus, si, chez ces malades, la réaction lymphocytaire est faible, elle existe, alors qu'il y a absence quasi-totale de réaction plasmocytaire.

L'aggammaglobulinémie idiopathique primitive doit donc être conçue comme la conséquence d'une hypoplasie cellulaire, et non comme un désordre humoral chimique par défaut de synthèse de certains protides. Ce désordre atteignant les lignées lymphoplazmocytaires peut très bien être rapproché des aplasies d'autres lignées sanguines.

GAMMAGLOBULINES

Nous avons parlé du rôle des γ glob. dans la défense de l'organisme contre les infections. Rappelons ici quelques autres notions essentielles:

- "Les γ glob. constituent une famille de protéines présentant des propriétés physiques, chimiques et immunologiques très diverses" (Tiselius) L'iE γ a pleinement confirmé cette conception. C'est ainsi que Grabar et Williams ont montré qu'il y avait dans les zones de mobilité α et β des globulines identiques aux γ glob. au point de vue antigénique. La ligne de précipitation des γ glob. s'étend en effet jusqu'aux α_2 glob.

  De plus, elle décrit une courbe asymétrique, contrairement aux autres globulines.

- Elles sont précipitées par le sulfate de zinc, et le test de floculation dit "de Kunkel" est, en fait, une application pratique de cette propriété.

- Elles sont préparées par action d'un alcool, l'éthanol. Les protéines sériques sont dissociées en 5 fractions (dites "de Cohn") et la majeure partie des γ se trouve dans la fraction II.*

- Elles sont pauvres en hydrates de carbone (2,5 %)

- Poids moléculaire : 160.000 - constante de sédimentation : 7 S

- Elles constituent 11 à 13 % des protéines sériques, soit un taux de 7 à 9 g °/oo .

- Elles se renouvellent constamment "par un échange métabolique incessant avec le pool des acides aminés" (P.Royer). Il a été prouvé que les anticorps - tant actifs que passifs - étaient détruits en 30 à 50 jours environ.

Les γ glob. du commerce (Mérieux) sont extraites du sang d'origine placentaire et titrées à 10 % : 1 cm_3 = 100 mg de γ glob.

Or, après stimulation antigénique, les méthodes sérologiques détectent la présence d'AC bien plus longtemps.
Il faut donc évoquer une synthèse persistante après disparition de l'antigène, comme si ce dernier avait entrainé une modification durable du système formateur.

- Ce taux de γ glob. varie avec l'âge, en particulier dans la période néonatale : leur taux est d'abord élevé, correspondant aux γ glob. maternelles ayant traversé le placenta. (Chez le foetus, les γ glob. apparaissent vers la 12ème semaine au moment où le placenta devient perméable - 30). Ce n'est que vers la 4ème semaine que le nourrisson synthétise ses propres globulines dont le taux va croissant jusque vers l'âge de 2 ans.

BETA $_2$ GLOBULINES

L'électrophorèse a permis de distinguer β_1 et β_2 globulines. Il faut remarquer que par ce procédé il n'y a pas de séparation nette entre β et γ glob.

L'iE φ a permis de déceler 3 β_1 gl. dont la sidérophylline, et 2 β_2 glob. principales que l'on dénomme β_{2A} et β_{2M} glob. Leur étude est facilitée par l'élimination des γ glob. au moyen de sérum anti γ .

La β_{2M} est une des deux macroglobulines physiologiques (l'autre étant une α_2). Elle est de haut poids moléculaire, d'où son nom : 900.000. Sa ligne de précipitation n'est pas visible dans les conditions habituelles, car son taux est très faible ; on préfère la doser au moyen de sérum anti β_{2M}.

- Elle est riche en hydrates de carbone (10 %)
- Constance de sédimentation : 20 S
- L'existence d'anticorps liés à la β_{2M} glob. est diversement appréciée. Il semble qu'on doive parler <u>des</u> β_{2M} glob. et les considérer comme une famille de protéines ayant des propriétés très diverses. Dans ce groupe se trouvent probablement les <u>anticorps "lourds"</u> ayant une constance de sédimentation de 19 - 20 S .

- D'autre part, la properdine, qui a pu être rapprochée par certains des anticorps macromoléculaires (33) a une mobilité électrophorétique β_2 Constance de sédimentation : 16 à 25 S - PM : 1.300.000 environ.

- Le taux de la β_{2M} glob. est très augmenté dans la maladie de Waldenstrom ou macroglobulinémie - En réalité il s'agit de paraprotéines, possédant avec la β_{2M} physiologique un groupement déterminant commun, mais ayant une spécificité antigénique propre. Il s'agit de globulines anormales, pathologiques (36 - p. 173).

La β_{2A} glob. a même PM et même constance de sédimentation que les γ glob. ; mais, comme la β_{2M}, elle est riche en hydrates de carbone (10 %).

- A la différence des γ glob., elle n'est pas précipitée par le SO_4Zn - On l'isole par action combinée du SO_4Zn et du SO_4HNH_4 suivie d'iE γ (21) ; mais les préparations sont rarement pures, souillées par la β_{2M} ou les γ glob.
- Elle est augmentée dans les β myélomes mais il s'agit d'une globuline anormale.

Contrairement aux γ glob., les β_2 glob. ne traversent pas le placenta. Leur synthèse commence vers le 3ème mois, mais peut n'apparaître que vers la fin de la 1ère année (22).

Signalons que le facteur antihémophilique B a été identifié comme étant une β_2 glob. (1)

TABLEAU III

Mobilité (gélose)	I E γ Lignes de précipitation	P M	Constance de Séd.^{n}	Particularités
ρ	ρ_1 protéine	61.000	4 , 25	riche en tyrosine
	ρ_2 "lipoprotéine rapide ou α "			
Alb.	Ligne dense	69.000	4,5	
α_1	3			
α_2	6 à 7 dont			
	- haptoglobine	85.000 ou 170.000		-glycoprotéine
	- céruloplasmine	150.000	7	-cuproprotéine
	- α_2 macrogl.	900.000	20	-glycoprotéine
	- "Lipoprotéine lente ou β "			
β_1	3			
	- siderophiline	90.000	6	-transporte Fer
	- β_1^A			-rapport avec le complément ?
	- β_1^B			
β_2	- β_2^A	160.000	7	glycoprotéine (10% glucides)
	β_2 Macrogl. ou β_2^M	1.000.000	20	glycoprotéine (10% glucides) Famille de protéines
	β_2^B β_2^C			
γ	Longue ligne $\rightarrow \alpha_2$	160.000	7	peu de glucides (2,5%) Famille de protéines

Quels sont les rapports entre β_2 et γ glob. ?

En effet, médecins et biologistes sont amenés à envisager ce problème.

1 - Les données de la pathologie

L'étude des "Dysprotéinémies" montre que les variations des γ et des β_2 glob. sont généralement associés, et souvent parallèles.

a - L'exemple le plus frappant est celui de l'a γ globulinémie congénitale. Dans tous les cas étudiés (17) il y a un déficit important en β_{2A} et β_{2M} glob.

b - Il en est de même dans d'autres affections, en particulier : syndromes néphrotiques, affections hépatiques, lupus érythémateux disséminé.

c - Enfin ces trois sortes de globulines peuvent donner naissance à des paraprotéines : macroglobulinémie, β et γ myélomes.

Ces faits suggèrent très fortement un processus de synthèse analogue (5), et ce que l'on constate au cours des myélomes - intense prolifération plasmocytaire, perturbations des β_{2A} et γ glob. - semble pouvoir corroborer cette hypothèse.

2 - La répartition des anticorps

Tout en attribuant aux γ glob. un rôle prépondérant, l'accord des auteurs est loin d'être réalisé quant à l'existence d'anticorps "liés" aux β_2 glob.

Scheidegger (14) range dans les β_2 glob. :

. l'anticorps O de la typhoïde
. les isoagglutinines

Pour lui, les hémagglutinines de la coqueluche se réaprtissent entre β et γ glob.

Heremans (20) trouve dans la β_{2M} glob. :

- les isoagglutinines
- les agglutinines antiRh
- les agglutines froides
- les anticorps hétérophiles.

Il souligne la parenté qu'il y a entre β_{2M} glob. et facteur rhumatismal et rapproche β_{2A} glob. et composante T des sérums antitoxiques.

Schultz (33) trouve une "activité -anticorps" notable dans les β_2 glob. et publie ses résultats dans un tableau.

	Activité Anticorps		
	γ glob. sans les β_{2A} et β_{2M}	β_{2A} (traces de β_{2M})	β_{2M}
- Diphtérie	+++	++	+
- Tétanos	++	+	++
- Typhoïde H	++	+	++
- Typhoïde O	+	++	+++
- Paratyph. B	+	+	+++
- Pertussis	+		
- Polio (type I-III)	++	++	++
- isoagglutinines		+	+++

Signalons que l'anticorps Wasserman a une vitesse intermédiaire entre celle des β et des γ glob.

Comme on le voit Gamma et $Beta_2$ globulines ont de nombreux points communs ; si bien que leur parenté d'origine, leur parenté d'action les font grouper sous un même vocable, "les immunoglobulines".

Plusieurs auteurs, d'ailleurs, ont trouvé une parenté antigénique entre ces trois sortes de globulines - (réactions croisées en particulier entre β_{2A} et γ glob. - Heremans 21).

Tous ces faits sont de publication récente, et encore à l'étude ; ils ne manqueront pas d'être élucidés dans les années à venir.

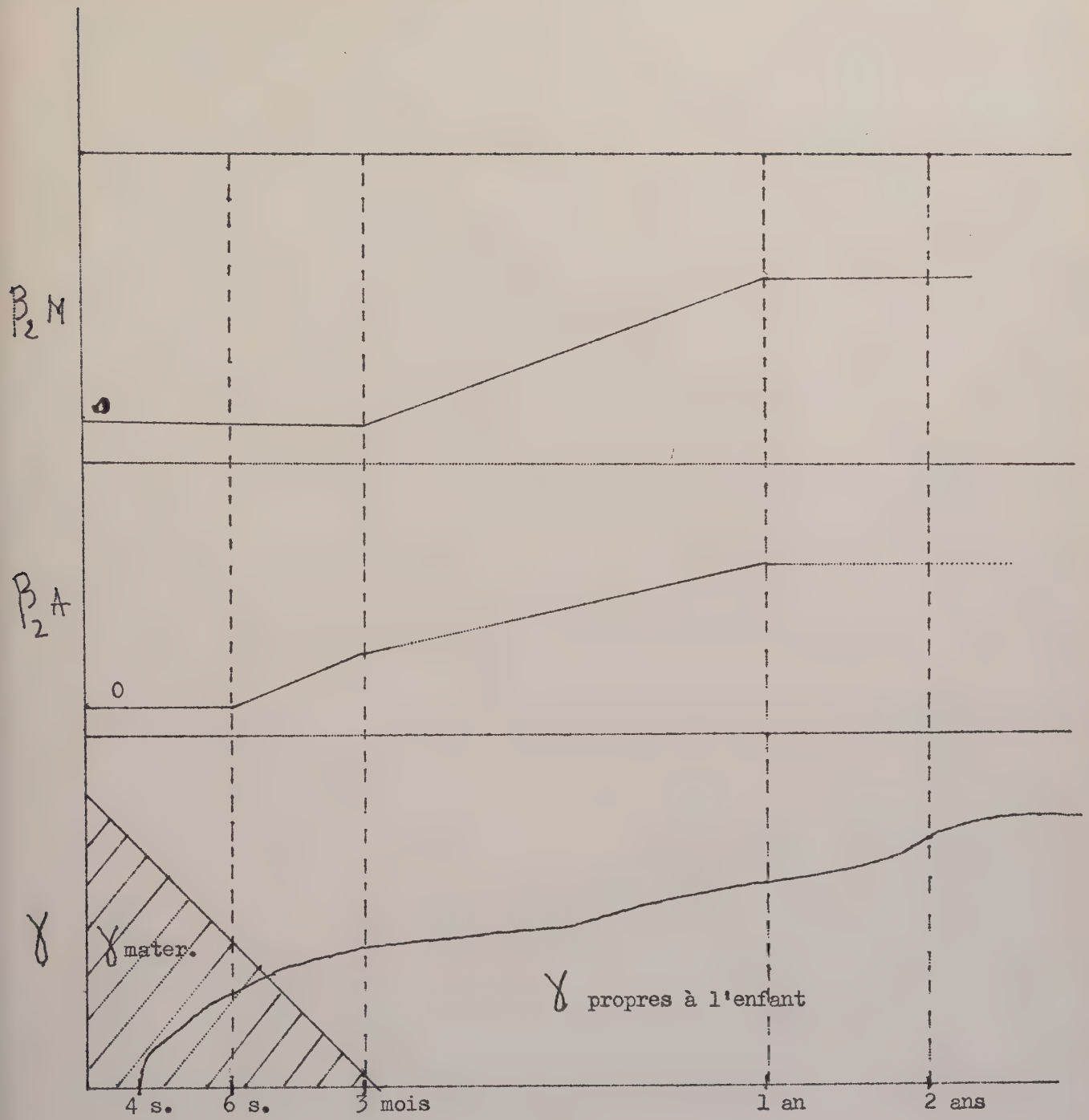
TABLEAU V - iEγ et Pathologie

A γ GLOBULINEMIES	LYMPHOCYTOPHTISIE	SYNDROME NEPHROTIQUE
- grande hypo γ - Déficit constant β_{2A} β_{2M}	- ↓ γ - ↓ β_{2A} et β_{2M}	- ↓ Alb. ++ - ↓ γ ++ ↓ β_{2A} - ↗ α_2 - ↓ β_1
HEPATITES	**LUPUS E**	**RHUMATISMES INFLAMMATOIRES**
- ↗ γ ↗ β_{2A} ↗ β_{2M}	- Poussées : 1/ ↓ Alb. 2/ β_1 : . sidéroph. Nle . ↓ β_{1A} ++ (reflet évolutif) 3/ ↗ α_2 4/ le plus souvent ↗ γ ↗ β_{2A} ↗ β_{2M} ± Rémission : β_{1A} → Normale	1/ C.R.P.* retrouvée dans β_1 2/ Rapports du "Facteur rhumatismal" avec β_{2M} ? ** 3/ Poussées - ↗ γ et β_2 - ↗ α_2

* "C - Reactive - Protein" : protéine qui apparait dans de nombreuses maladies inflammatoires. Précipite avec le polysacharide C du pneumocoque.

** apparait dans les sérums de PCE. agglutine les hématies sensibilisées humaines ou animales.

MYELOME	MACROGLOBULINEMIE de WALDENSTROM	LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE
1/ γ glob. - tantôt ↗++ d'une zône localisée - tantôt anormales • trait supplémentaire (PBJ sérique ?) • 2courbes qui se croisent. 2/ β_{2A} - le plus souvent 0 ou ↘++ - parfois ↗. Association 1 et 2 variable	1/ ↗ β_{2M}^{++} (parenté avec β_{2M} physio + caractères antigéniques propres: Paraprotéines 2/ le plus souvent - ↓ γ - ↓ β_{2A}	Souvent - ↓ γ - ↓ β_{2A} et β_{2M} Parfois - γ normales - ↓++ β_{2A} et β_{2M}
RETICULOSES	PURPURA HYPERGLOBULINEMIQUE	
Variations des γ, β_{2A}, β_{2M}	- ↗++ γ - ↗ β_{2A} - ↗ ± β_{2M}	



T A B L E A U I V

Apparition des immunoglobulines

D'après Hitzig (22)

TROISIEME PARTIE

Nous voudrions d'abord évoquer brièvement les principales causes d'infections à répétition chez l'enfant

I - CAUSES DIVERSES A ELIMINER D'EMBLEE

1 Affection viscérale locale (DDB - Malformation - Sinusite...)

2 Granulopénie (toxique - leucosique ....)

3 Absence congénitale ou chirurgicale de rate

4 Diabète éventuellement (le diabète infantile se révélant sous un autre aspect généralement

II - LES HYPOGAMMAGLOBULINEMIES

1 - Secondaires à une perte fécale (entéropathie exsudative) ou urinaire(syndrome néphrotiques)

2 - De l'hypoprotidémie chronique idiopathique : oedèmes isolés puis associés à divers symptômes : diarrhée, anémie, troubles trophiques, hépatomégalie , tétanie éventuellement. Pronostic sévère malgré le traitement.

3 - L'Hypogammaglobulinémie peut relever d'une aplasie congénitale de la lignée lymphoïde ou "Lymphocytophtisie" - Affection du très jeune nourrisson (avant 6 mois) - atteignant souvent plusieurs membres d'une même fratrie - Infections sévères cutanées, digestives, rhinopharyngées (angine ulcero-nécrotique) très souvent associées à une mycose à cantica albicans - Lymphopénie extrême ($< 10\%$) - Aplasie totale du tissu lymphoïde avec absence de plasmocytes - Taux de gamma glob. effondré - Evolution fatale malgré de T^{t}_{-} substitutif (transfusions - gamma glob.) et curatif (A.B.)

4 - Agammaglobulinémie congénitale. Il es existe 2 formes

a - liée au sexe - Bon effet du T^{t}_{-} substitutif le plus souvent.

b - Récessive simple - S'accompagnant de lymphopénie - possibilité d'infections virales graves (vaccine généralisée) - Pronostic plus sévère que dans la forme précédente.

5 - Citons l'hypogammaglobulinémie physiologique du jeune nourrisson, généralement asymptomatique.

DISCUSSION. CONCLUSION

Au terme de cette étude l'on voit que nos malades posent plusieurs problèmes:

1 - Y-a-t-il relationde cause à effet entre anomalies biologiques et signes cliniques ?

2 - Si ouï, les troubles résultent-ils d'un déficit ou une altération des immunoglobulines (des gammaglob. en particulier) ?

Nous pensons qu'il est possible de répondre par l'affirmative à la première question. La clinique qui évoque un déficit immunitaire, les IEγ, qui découvrent des anomalies dans le domaine des globulines à fonction anticorps, les bons résultats du traitement par les gammaglobulines -quasi spécifique - nous invitent à penser qu'il y a effectivement "parésie" immunitaire.

Il est beaucoup plus difficile de répondre autres questions.

a - Celle qui vient à l'esprit, évidemment devant un tableau évoquant un déficit immunitaire mais qu contraste avec un taux de gammaglob. à peu près conservé est de se demander si ces γ globulines sont normales. Dans nos observations la"silhouette" de la courbe des γ glob. est normale, tout à fait comparable à celle de témoin. Il semble donc que l'on puisse éliminer une altération qualitative des γ glob., mais nous n'en avons aucune preuve formelle.

b - Envisageons l'éventualité d'un déficit et rappelons les résultats obtenus

Sur 8 IEγ nous avons trouvé :

- 6 fois un taux de γ glob. légèrement diminué
- 2 fois un taux de β_{2M} un peu abaissé
- 8 fois une diminution importante de la β_2A glob.

Doit-on négliger la légère diminution des γ glob. et n'incriminer que le déficit constant et important en β_2A glob. ? Ou au contraire tenir compte des variations inconstantes de la β_{2M} et parler de déficit global en Immunoglobulines?
Que penser du déficit modéré en γ glob. ? Nous savons que la quantité minimum nécessaire est très inférieure au taux normal habituel. Autrement dit l'organisme

a "à sa disposition" un excès de γ glob. 1gr - 2,50 gr °/₀₀ suffisent d'après Burtin (5). La quantité exacte de γ glob. n'a pas été dosée chez nos enfants, mais le profil électrophorétique indique un taux "subnormal", bien supérieur à ce Minimum.

En clinique d'autre part, il arrive bien souvent que l'on découvre "par hasard" un taux faible de γ glob. chez des enfants ne souffrant nullement d'infections à répétition.

Le déficit en γ glob. ne semble donc pas devoir être retenu, mais son existence ne nous permet pas de parler de déficit en β_2A glob. isolé.

Il ne sous est donc pas possible de conclure de façon formelle

- ou bien le déficit en $\beta_2$glob. - β_2A en particulier - est responsable des troubles.
- ou bien à ce déficit s'ajoute une altération fonctionnelle des γ globulines (à moins qu'entre en jeu un facteur inconnu responsable de "l'inertie" des immuno-globulines....)

Nous ne savons pas si les troubles vont persister chez nos enfants, mais un argument de fréquence nous fait penser qu'ils vont sans doute s'améliorer (au moins pour les cas 2 et 3) - : on sait combien sont fréquentes dans la première enfance les otites, les rhinopharyngites.....les accidents diarrhéiques. Une pratique plus étendue de l'IE φ décèlerait peut-être de petites anomalies, analogues à celles de nos malades. Ne pourrait-il s'agir d'un trouble de maturation particulier, plus ou moins prolongé, s'améliorant avec la croissance ?

Il est certain que dans les jours à venir, de nouvelles recherches nous aideront à comprendre la nature et le rôle de ces globulines aux fonctions si particulières. De plus en plus la Médecine fait et doit faire appel à la science des Biologistes, apport indispensable pour interpréter des désordres de la pathologie

Vu, le Président de Thèse :
Professeur JULIEN MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté,
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

1 - AGGELER - SPAET et EMERY
La purification du facteur B de la thromboplastine plasmatique, et son identification comme β2 Gl. - Science. Juin 54 - p;119.

2 - BARANDUM et coll.
La clinique du syndrome de manque d'anticorps. Helvetica Medica Acta - Mai et Oct. 1959. Vol 26 - fasc. 2-3-4

3 - BARBIER - GASTINEL et FASQUEL : Element s d'Immunologie Générale - Masson 1955

4 - BURTIN : Les agglobulinémies - Revue franç. Et. Clin.Biol.-Janv.58-3- n°1- 62

5 - BURTIN : les déficits immunitaires - Conférence 7 - 1-60. Hôpital S^t Antoine Paris.

6 - BURTIN - HARTMANN - FAUVERT - GRABAR : I.E. γ et Myélome. Rev. Franç. Et. Cli. Biol. 1956 - 1 - 17.

7 - BURTIN - HARTMANN....;;; : I.E. ψ et Macroglobulinémie. Rev.Franç. Et. Clin. Biol. 1957 - - 161

8 - P. CATTAN et P. VESIN : Sur un nouvel aspect des carences immunitaires. La presse médicale 15 - 10 - 60

9 - DEBRE - ROYER - LESTRATET : Hypoprotidémie idiopathique - Sem. Hôp.Paris Juin 53

10 - DELAUNAY : La properdine et la défense de l'organisme contre les agents pathogènes. Revue du Patricien 21 - 4 - 57

11 - FAGRAENS - Réaction cellulaire dans la formation des Anticorps. Acta haematologica - Juil - Oct. 1958 - 20

12 - Les gammaglobulines et la Médecine des Enfants - Publication du centre interné de l'enfance - Masson 1955

13 - GAVOSTO : Données nouvelles concernant le lieu de synthèse des A.C. Rev. Hémat. 1954 - 9 - n°4 664

14 - GIEDION et SCHEIDEGGER Helv. Paed. Acta. 1957 - 12 - 241

15 - GOOD et Coll. Défaut de réaction plasmocytaire dans la Moelle osseuse et les ganglions lymphatiques chez les malades atteints d' aγ globulinémie - The Journal of laboratory and clinical Medecine. Aout 55 vol. 46 - n°2 - p.167

16 - GRABAR - Les globulines du Serum humain - Masson 1947

17 - GRABAR - BURTIN - SELIGMANN : Etude I.E.γ et I.chimique des Agammaglob. Rev. Franç. Et.Cl.et Biol. Janv. 58 - 3 - n° 1 - p. 41

18 - GRABAR - BURTIN - HARTMANN - FAUVERT : C.R. Acad. Sciences Séance du 5-12-56 - I.E.γ et Affections Hépat.

19 - HAVER R. et BISERTE G. Origine plasmocytaire d'une globuline Myélomateuse β_2 Cl. Chim. Acta. Vol.4 - n°5 - Sept.59 -694

20 - HEREMANS "The Immunoglobin concept" Clinica Chimica Acta - vol. 4 - n°5 - Sept.59 - 639

21 - HEREMANS J.F. - HEREMANS M.T. - SCHULTZE H.E. : Isolement et description de quelques propriétés de la β_2A globuline du sérum humain. Clin. Chim. Acta. Janv. 59 - 4 - n°1 - 96

22 - HITZIG : Le développement physiologique des immunoglobulines. Helv. Paedr. Acta - 1957 - 6-596

23 - HITZIG - SCHEIDEGGER - HASSIG et coll. : Appréciation quantitative des immunoglobuline - Helv. Medica Acta 26 - fasc. 2 - p 142 - Mai 59

24 - ISLIKER et LUSCHER : La chimie des immunoglobulines Helvetia Medica Acta Mai 59 p.152

25 - JEUNE - LARBRE - GERMAIN et FREYCON : Lymphocytophtisie, Alymphocytose et hypogammaglob. Arch. Franç. Péd. 1959 - XVI - n°1 - 14

26 - MARTIN DU PAN et Coll. Etude du passage des γ glob. marquées à travers le placenta. Clin. Chim. Acta. Janv. 59 - p.110

27 - MERKLEN et BERTHAUX : Immunopathologie - Revue du Prat. Mai 60 - T.X - n°14

28 - PILLEMER - Systeme properdine et immunité
Science - T.120 - 1954 p.279

29 - ROYER P. Aspects hématologiques de l'aγ glob.
Rev. Franç. Et. clin. et biol. Juin 59 - Vol. IV n° 6

30 - SCHEIDEGGER - MARTIN - RIOTTON : L'apparition des diverses composantes antigéniques du sérum au cours du développement foetal
SchW. Med. Wschr 3 Mars 56 - 224

31 - SCHEIDEGGER - MARTIN DU PAU : Etude i E γ des protéines sériques du N.né et du Nourisson. - Et. Néonatales 1957 - VI n°3-135

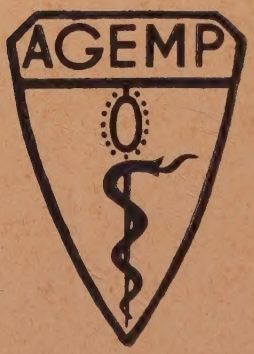
32 - SCHEIDEGGER - HITZIG et Coll: Helv. Med. Acta. Mai 59.

33 - SCHULTZE - La synthèse des A.C. et les protéines. Clin. Chim. Acta 1959 vol. 4 - p. 610

34 - SELIGMANN et HARRAU : I.E.φ et Lupus E- Revue d'Hémato. Avril-Juin 58 - 13-239

35 THIERY - La "Clasmatose" - Etude du plasmocyte en contraste de phase et au microscope électronique. Rev. Franç. Et. Clin. et Biol. Juin 59-IV-6-

36 - ADDENDUM : Nombre de références se trouvent résumées dans le livre de Messieurs GRABAR et BURTIN paru récemment : "Analyse immunoélectrophorétique - Ses Applications aux liquides biologiques humains" Masson Juillet 1960.



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90